

心血管病临床流行病学实践

中国医药科技出版社

心血管病临床流行病学实践

主 编：李景泰 胡大一

副主编：毛树森 卢才义 刘宣力

登记证号:(京)075号

图书在版编目(CIP)数据

心血管病临床病学实践/李景泰编著,——北京:中国医药科技出版社,1995.12

ISBN 7-5067-1507-4

I. 心… II. 李… III. 心脏血管疾病:流行病学—诊断学
IV. R540.4

中国版本图书馆CIP数据核字(95)第21884号

中国医药科技出版社 出版
(北京西直门外北礼士路甲38号)
机械工业出版社印刷厂印刷
全国各地新华书店经销

*

开本 787×1092 1/16 印张 26.5

字数 630千字 印数 1—3000

1996年3月第1版 1996年3月第1次印刷

ISBN 7-5067-1507-4/R·1319

定价 80.00元

编写人员名单

主 编：李景泰 胡大一
副主编：毛树森 卢才义 刘宣力
编 者：(按姓氏笔划为序)

王 文	中国医学科学院心血管病研究所
王 纯	湖北医科大学第一附属医院
王文清	中国人民解放军空军总医院
毛树森	中国人民解放军空军总医院
卢才义	中国人民解放军空军总医院
江 洪	湖北医科大学第一附属医院
刘宣力	中国人民解放军空军总医院
刘国树	中国人民解放军总医院
李广平	天津医科大学第一附属医院
李景泰	中国人民解放军空军总医院
吕家高	同济医科大学心血管病研究所
华 伟	中国医学科学院心血管病研究所
朱继红	北京医科大学第二附属医院
沈 洪	中国人民解放军总医院
汪道文	同济医科大学心血管病研究所
杨廷宗	大连医学院第一附属医院
张朝虹	北京医科大学第二附属医院
张鹏强	大连医学院第二附属医院
何 奔	上海第二医科大学附属仁济医院
单其俊	南京医学院第一附属医院
武阳丰	中国医学科学院心血管病研究所
罗心平	上海医科大学研究生院
胡大一	首都医科大学附属朝阳医院
侯应龙	第四军医大学附属唐都医院
唐 跃	中国医学科学院心血管病研究所
唐其柱	湖北医科大学第一附属医院
顾东风	中国医学科学院心血管病研究所
黄建凤	中国医学科学院心血管病研究所

前 言

目前,关于临床心血管疾病的药物和非药物治疗的科学性和有效性的实践检验与评价越来越引起人们的注意。现有临床流行病学研究资料表明:(1)经验性治疗措施的群体效果和个体效果可以明显不同甚至相反;(2)个体治疗经验和根据小样本实验得出的结论常常是不可靠的;(3)大多数重要临床治疗措施需要接受临床流行病学检验;(4)大规模随机临床试验结果的普及和推广对指导临床治疗具有重要意义。可以认为,这是使临床医学从经验走向科学的一个重要方面,体现了临床医学研究模式的革命性变化。尽管目前能得出具体结论的心血管大规模随机临床试验已进行了近千个,但是真正为我国广大医务工作者了解、理解和接受的并不多,能具体用于指导临床的情况则更少。在我国临床心血管病防治研究领域,目前亦还没有专门介绍如何全面、正确认识已完成的大规模随机临床试验的意义与局限性等内容的专著。为此,我们组织国内有关专业人员编写了《心血管病临床流行病学实践》一书,其目的是:(1)向我国广大医务工作者系统、详细地介绍心血管病临床流行病学的原理、方法及意义;(2)介绍国外近年来在这一领域已取得的重要成果;(3)介绍这些重要研究成果的临床推广应用方法。

本书共分为五部分,内容包括临床流行病学基础、冠状动脉性心脏病、高血压病、心律失常、充血性心力衰竭等。由于编写时间仓促,加上信息交流条件有限,书中的疏漏和错误在所难免,敬请广大读者在阅读和使用过程中批评指正。

中国人民解放军空军总医院 李景泰
首都医科大学附属朝阳医院 胡大一

一九九五年七月三十日

目 录

第一部分 临床流行病学基础

第一章 临床流行病学的基本概念和原理.....	3
第一节 临床流行病学的定义.....	3
第二节 群体.....	5
第三节 误差.....	6
第四节 真实性.....	11
第五节 因果关系.....	12
第二章 临床试验的方法与设计.....	19
第一节 临床试验设计的主要内容及方案选择.....	19
第二节 临床试验设计的原则.....	20
第三节 临床试验常用设计方案.....	23
第三章 临床试验常用的统计学方法.....	31
第一节 各类资料的显著性检验.....	31
第二节 统计方法.....	32
第四章 临床试验的结果评估.....	41
第一节 研究对象是否随机分配.....	41
第二节 研究对象的入选和排除是否有明确标准.....	41
第三节 全部纳入的研究对象是否反应在结果中.....	42
第四节 研究报告是否包括全部实验结果.....	42
第五节 治疗方案是否阐述清楚.....	42
第六节 是否具有统计学和临床上的重要意义.....	43

第二部分 冠状动脉性心脏病

第五章 冠心病一级预防.....	47
第一节 概述.....	47
第二节 冠心病的社区干预试验.....	50
第三节 降血脂治疗与冠心病的一级预防.....	52
第四节 高血压的治疗在冠心病一级预防中的作用.....	63
第五节 吸烟与冠心病的一级预防.....	68
第六节 其它药物与冠心病的一级预防.....	69
第六章 冠心病的二级预防.....	74
第一节 抗心绞痛治疗.....	74

第二节 抗心肌梗塞治疗	79
第七章 冠心病抗凝治疗	104
第一节 冠心病抗凝治疗的进展	104
第二节 大系列抗凝治疗随机临床试验	106
第三节 抗凝血药物的选择	111
第八章 冠心病抗血小板治疗	114
第一节 不稳定型心绞痛	114
第二节 心肌梗塞	118
第九章 急性心肌梗塞的溶栓治疗	130
第十章 冠状动脉搭桥术(CABG)	134
第一节 CABG 多中心随机临床试验简介	134
第二节 CABG 多中心随机临床试验分析	139
第三节 CABG 多中心随机临床试验特别报告	161

第三部分 高血压病

第十一章 高血压病概述	213
第一节 高血压的定义	213
第二节 高血压的基本分类	214
第三节 高血压的病因及发病机理	220
第四节 高血压常用的特种检查项目	221
第五节 诊断和鉴别诊断	227
第六节 常用的降压药物	228
第七节 高血压治疗原则	231
第十二章 轻型高血压大型临床试验回顾	234
第十三章 中重度高血压病的治疗	237
第一节 概述	237
第二节 美国退役军人抗高血压药物合作研究(VACSA)	240
第三节 高血压检出和随访计划(HDFP)	247
第四节 多危险因素干预试验(MRFIT)	253
第五节 老年高血压病和孤立性收缩期高血压	255
第六节 美国国家高血压检出、评价和治疗联合委员会报告及中重度高血压的现代治疗概念	263

第四部分 充血性心力衰竭

第十四章 心力衰竭的病理生理和临床概念	281
第一节 病因和发病机制	281
第二节 病理生理	283
第三节 临床表现及分类	285

第四节	心力衰竭程度和疗效评定	286
第五节	防治原则和措施	289
第十五章	充血性心力衰竭的临床流行病学	291
第一节	流行情况	291
第二节	预后及影响因素	293
第十六章	充血性心力衰竭治疗的随机临床试验	297
第一节	利尿剂	297
第二节	洋地黄类强心剂	299
第三节	血管扩张剂	304
第四节	血管紧张素转换酶抑制剂	312
第五节	钙阻滞剂	324
第六节	cAMP 依赖性强心剂	329
第七节	β 受体阻滞剂	336
第八节	其它药物	341

第五部分 心律失常

第十七章	室性早搏	347
第一节	概述	347
第二节	大规模随机临床试验的原理	351
第三节	心律失常抑制试验 CAST— I	353
第四节	心律失常抑制试验 CAST— II	362
第五节	巴塞尔心肌梗塞存活者抗心律失常试验(BASIS)	366
第六节	加拿大心肌梗塞心律失常乙胺碘呋酮先导试验	371
第七节	结论与展望	377
第十八章	室性心动过速	379
第一节	基本概念	379
第二节	临床实践	381
第十九章	心房纤颤	395
第一节	概述	395
第二节	原理	395
第三节	房颤的临床流行病学实践	396
第二十章	心脏性猝死	412
第一节	概述	412
第二节	心脏性猝死的概念	412
第三节	人群研究	412
第四节	心脏性猝死的预防和预知	414
第五节	干涉性治疗及相关的问题	414



第一部分
临床流行病学基础



第一章 临床流行病学的基本概念和原理

临床流行病学是一门新兴的交叉学科。故名思意,它是在医学研究的发展过程中由临床医学和流行病学这二个学科相互渗透、相互交叉、相互促进而发展起来的。一九八二年从第一本系统介绍和论述临床流行病学方法的教科书问世至今也不过才短短的十几年,然而在这短短的十几年中,世界各国的主要医学研究、医疗和教学机构中不仅出现了专门从事临床流行病学工作的研究人员,而且建立了许多相应的独立机构,专门从事临床流行病学的教学和科研工作。即使在那些尚未建立专门的临床流行病学研究机构的地方,临床流行病学也正在被越来越多的临床医生和医学研究人员所学习、掌握并广泛地应用在临床医学研究的各个领域。如近年来我国开展的大规模轻型高血压干预试验、全国 ACEI—AMI 临床研究等,就是我国从事心血管病临床工作的医务人员应用临床流行病学,研究和解决心血管病临床治疗的重大问题的范例。临床流行病学之所以能够得到如此快的发展,为愈来愈多的临床医生所接受和掌握,并广泛地应用于他们的临床实践和医学研究中,是与它在现代医学中的地位 and 所起的作用分不开的。这一点读者在阅读到本书后面的各个章节时,将会有深刻的体会,这里不再赘述。本章主要介绍临床流行病学的定义、内容、特点、基本概念和基本原理。临床流行病学常用的研究方法将在下一章中介绍。理解和掌握临床流行病学的基本概念、原理和方法,不仅对于阅读本书后面的章节,而且对于阅读其它的学术期刊、杂志以及今后进行临床研究和实践均会有所益处。因为临床流行病学并不仅限于心血管病专业,它是一门方法学,同生理学、生化学、解剖学等一样,是现代医学的一门基础学科。

第一节 临床流行病学的定义

在医学研究的发展过程中,临床流行病学是作为流行病学的一个分支而出现的。它最早是由一些临床医生接受了正规的流行病学培训后,将所学的流行病学原理和方法应用于自己的临床实践和研究中,而不断发展,并最终成为一个独立的分支学科。因此,临床流行病学定义为:流行病学原理和方法在临床医学中的应用(Fletcher,1982)。也就是说,临床流行病学是应用流行病学的原理和方法对临床医学中遇到的问题进行科学观察并做出科学解释的一门学问。

显然,要理解临床流行病学的原理和方法就要首先了解临床医学和流行病学这二个学科的一些特点。以下分二方面加以叙述。

1. 临床医学

对于本书的大多数读者来说,已无需说明什么是临床医学,然而临床医学的一些特点对于临床医生观察、研究和判断临床现象有着至关重要的影响。

一般说来,临床医生主要关心的是发生疾病的个体,即病人。他们与一个个病人面对面的交谈,亲自询问并记录病史,亲自做物理检查,亲自下医嘱并观察治疗及预后情况。这无疑使临床医生成为了解和观察第一手临床现象、最早发现医学研究中迫切需要解决的问题的人。临床医生通常关心的是他(她)自己的病人,如何准确做出诊断,选择哪种药物或疗法最好,如何使病人得到最好的结局等。由于职业的关系,临床医学通常对那些得病但并没有求医的病人的病程、预后和结局缺乏了解。因此,临床医生的医疗实践除依据其在学校中掌握的知识外,主要是依据自己对成百上千个个

体病人的亲身经验的积累,而不是依据对整个人群的研究,也较少在研究实践中动用对照和比较的研究方法。

由于临床医生对每个前来就医的病人负有救死扶伤的重任,他们注重观察和了解每一个病人的疾病特征,对每个病人身上发生的第一个异常变化都希望找出必然的因果联系,从而能够手到病除。正因为如此,临床医生对疾病出现的不确定性不易接受。主要表现在对疾病或疾病的某种结局出现的概率这一概念不易接受或理解。而概率正是流行病学中常用的一个重要的基本概念。

临床医生在其基础教育阶段(如医学院中),主要通过学习解剖学、生理学、生物化学、病理学、病理生理学等基础科学了解和掌握了大量的有关疾病发生、发展和预后的机理,以上述基础科学为主的医学教育,使得临床医生在受教育阶段就形成这样一个观念,即医学研究就是对病人身上发生的疾病的每个具体的、细微的过程(包括分子水平)的认识和了解。持有这样一个观念,他们认为要预测疾病的病程并找出有效的治疗手段,首先要了解疾病发生、发展和预后的生物机制。因此对于大多数临床医生来说,不弄清机制就采取措施是不可想象的或难以接受的。

2. 流行病学

流行病学是研究人群中疾病的分布及决定因素的科学(MacMahon, 1960)。它是以群体为研究对象,与临床医学以疾病个体为研究对象相类似,有人将流行病学称之为对“群体诊断”的学问(李辉, 1994)。

与临床医生不同,流行病学家更关心的是他所观察到的现象是否代表整个群体中发生的情况。他们希望能够记录下群体中每一个成员的经历,无论这些成员是否生病,也无论这些成员是否前来就医。流行病学家对于病人的关心和对于健康人的关心是同等的。换句话说研究人群中的每一个成员在流行病学家的心目中都是同等重要的。

流行病学家以群体为研究对象,因此他能够、也必须接受群体中事物发生的不确定性。流行病学家容易做到这一点,或许是因为他们对所研究的个体对象不负有象临床医生所负有的那种直接责任。

按照临床的标准,流行病学家对研究群体的划分或疾病的分类常常“太粗”。如“吸烟者”和“不吸烟者”;“工人”和“农民”;“猝死”和“心肌梗塞”。尽管在这些分组里实际上包含了许多有不同特征的亚组或亚类。

流行病学家通常更关心的是某一现象或事物(如疾病的某种并发症或副作用)是否发生和发生的强度(或频率)。而对于其发生的病理机制则较少关心。他们对疾病机制的了解,主要是用于形成研究假设。然后在人群中验证假设。即使在疾病机制不明的情况下,流行病学家也不会轻易放弃他的假设或研究结果。例如,研究表明吸烟与心血管病有关,戒烟后发生心脏病的危险性减少。流行病学家在这种情况下就会接受“吸烟对心脏病的发生起重要作用”的观点。而多数临床医生往往要到香烟中具体的某种心脏病致病物质被分离出来,并且弄清了其引发心脏病的病理机制后,才能满意地接受上述的结论。

由于群体是由个体组成,这些个体虽然因某些共性(如性别、年龄,患有相同的疾病等)而被划分在同一群体内,但每个个体所具有的遗传基因和所处的生活环境均有所不同,这些个体的个性就造成了群体内的个体变异。因此流行病学家工作中的一项重要任务就是处理这些变异对研究结果的影响。他们必须知道研究结果是否会因偶然的因素(如抽样误差)造成,或受到某种研究者并不感兴趣、但事先又无法限定的因素的影响。只有当排除了各种偶然和必然的因素对研究结果的影响后,流行病学家才能够研究两个事物之间的必然联系。而统计学是流行病学家完成上述任务的最主要和最有力的工具,为此,流行病学家要掌握足够的统计学知识,并与统计学家携手合作运用统计

学的方法来描述和概括群体中发生的现象和事物。

在了解和比较了临床医学与流行病学的特点后,我们就对二者各自的优缺点有了新的认识,这也正是临床流行病学这一新的学科得以产生和发展的根源。正是由于临床医生和流行病学家越来越认识到二个研究领域密切相关,都是以提高人类健康水平为最终目标,而各自的研究方法可以取长补短,互相补充,共同完善,才使得他们走到了一起,协手合作,建立并发展了临床流行病学。

临床流行病学与流行病学的最大区别就在于流行病学主要研究的是疾病在人群中的发生和发展的变化(或差别),以及导致这种变化的原因,并最终防止疾病的发生。研究对象常常是一般人群或健康人群,而临床流行病学更强调和注重对临床问题的探讨和研究,也就是对关于疾病的诊断、治疗和预后等方面的问题的研究。研究的最终目的是为了预防疾病的恶化、并发症的发生或死亡等。它的研究对象因而主要是已患有某种疾病的病人,尽管有时也用到健康人群来作为对照人群。

临床流行病学与临床医学的最大区别在于它不再是以单个的病人作为研究对象,而以病人群体作为研究对象,十分注重研究样本对病人总体的代表性。承认疾病转归中事物发生的不确定性,因而在研究中注重对照组的设立,将研究结论建立在对照比较的基础之上。由于以人群为研究对象需要对对照组的设立和比较,临床流行病学离不开统计学这一有力的工具。

临床流行病学集临床医学与流行病学的优点于一身。它引入流行病学设立对照组和有比较才能鉴别等科学的逻辑思维方法,减少了主观因素对研究结果的影响,使得研究结果更具科学性和客观性。同时,它又将研究的目标紧盯在临床实践中迫切需要解决的重大问题上,因而,研究结果有很强的实用性,对临床医生的日常工作往往具有直接的指导意义。

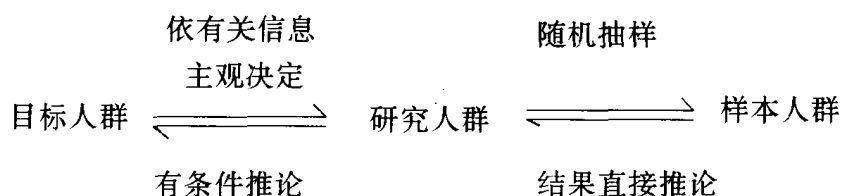
总之,临床流行病学所用的研究方法来自流行病学,而研究的目的和内容则是临床医学实践中所需要解决的问题。

第二节 群 体

临床流行病学十分强调群体的概念,因为它是形成宏观思维的基础。那么什么是一个群体呢?

在流行病学中,群体(Population)定义为有限定范围的一组人,通常又叫做人群。可以是病人,也可以是健康人,取决于研究的目的。在实际工作中,需要研究的群体可能很大,对其中的每个成员进行观察和测量是人力、物力所不能及的,也是不必要的。这种情况下,我们常常只对人群的一个部分或亚组进行研究,而把研究的结论推论到整个人群中去。通常,流行病学中把实际进行观察的人群称为研究人群(Study population),而把研究结论将要推论到的人群称为目标人群(target population)。如某医生想要研究小剂量阿斯匹林对再梗塞的预防效果时,他不可能对所有确诊的心肌梗塞病人(目标人群)加以研究,而从实际的考虑和研究设计的要求,他只把力所能及的一所或几所医院在某一时期内的全部住院心肌梗塞病人(研究人群)随机分为二组,一组常规治疗,一组除常规治疗外,给予小剂量阿斯匹林。在某些情况下,即使是研究人群也比研究设计所需要的样本大得多,这时,实际的观察和测量只是在研究人群的一个代表性样本中进行,这个代表性样本称为样本人群或研究样本(Study sample)。如为了了解我国钢铁工人中心血管病的发病水平,选择了首都钢铁公司作为研究人群,然而首钢包括职工约8万人,调查人员无力、也无必要把所有8万工人均进行健康检查和随访。实际研究时只是随机抽取其中的5个工厂中35—54岁的约3000名工人进行了检查和随访。在本例中,全国钢铁工人为目标人群,首钢工人为研究人群,而3000名工人为研究人群的样本人群。这里要注意的是从目标人群中选取研究人群的过程与从研究人群中选择样本人群的过程有着本质的不同。前者是研究者根据已掌握的信息主观确定的,因此研究人群总是或多

或少与目标人群有所差别,只是这些差别不能严重影响研究人群中所得结果向目标人群推论。但实际工作中,也有人盲目选择研究人群,结果造成研究结果不能向目标人群推论的结局,从而使研究原来的目的失去意义。后者是研究者依据某种客观准则(如随机数字表)从研究人群中抽选出一个代表性样本,此时,研究人群中的每个成员,被送入样本人群的概率都一样,称为概率抽样,因此样本人群是研究人群的一个缩影,虽然由于抽样误差的存在,随机抽样不能保证样本人群百分之百代表研究人群,但是:①多数情况下样本人群能够很好地反映研究人群;②它保证了样本人群与研究人群的偏离程度(即抽样误差)能够得到精确的估计。因此,从样本人群获得的结果可以直接推论到研究人群,因为这一推论过程具有严格的统计学依据,而将研究结果进一步推论到目标人群时,则要考虑其它的信息,以判断二者间的同质性。下图以图示的形式说明上述两个过程在选取研究对象和将研究结果向外推论时的特点和意义。



由于临床流行病学主要是研究有关疾病诊断、治疗和预后的问题,在临床流行病学中,群体常常是病人群体,如所有的心肌梗塞住院病人构成一个群体。将一个群体与其他人区分开来的标志称为人群的特征(Characteristics),也就是限定人群范围的标准。前例中,是否发生心肌梗塞和是否住院治疗是区别该人群的人群特征。在流行病学中,研究人群特征的把握和描述有至关重要的意义。它是读者(包括评审者)评价和判断一个研究结果所能推论的范围和意义大小的重要依据。常用的人群特征有二类:一类是人口学特征,如性别、年龄、居住地等;另一类是疾病和危险因素特征,如观察经皮冠状动脉成形术(PTCA)对急性心肌梗塞(AMI)的治疗效果时,选择发病在6小时内的AMI病人为研究对象。再如观察某种降脂药对预防再梗塞的效果时,选择血脂高(总胆固醇 $>240\text{mg}\%$)的AMI首发病人为研究对象。

第三节 误差

科学研究中观察到的任何现象,包括临床上观察到的现象,都存在三种可能的解释:一是这种现象可能是偶然产生的,并不能代表事物发展的整体水平和真实面貌;二是这种现象是由于观察的方法和角度不正确导致所观察到的现象系统地偏离事物的真实面貌而表现出的一种假象;三是这种现象的确反映了事物本来的真实面貌。当前二种情况发生时,我们说,我们的研究或观察存在误差(Error)。在科学研究中,只有排除了前二种可能,才能对所观察现象的真实性作出结论。如前所述,临床流行病学的目的就是要提供一套科学的观察、分析和解释临床现象(或问题)的方法,以使我们在临床观察和研究中能够去伪存真,获得更加客观、真实的科学结论。

显然,对误差的分析、研究和控制是临床流行病学的一个重要内容。误差是指所观察现象与事物的真实面貌之间存在的差异。流行病学和临床流行病学中常见的误差主要有系统误差和随机误差两大类。

系统误差又称为偏倚(Bias)。它是由于研究设计和方法以及研究者和被研究者对该项研究的态度、心理和行为等的不正确使比较的各组间存在某种系统性的差异所造成的,也包括系统性的测

量误差。如用一台未经校正的血压计测量血压,可能得到血压读数比病人的真实血压系统地增高若干或减低若干毫米汞柱。再如比较 A 药和 B 药的疗效发现 A 药好于 B 药,但 A 药是一种新药且正风行一时,味道也较 B 药可口。如果研究者没有考虑到这一点,就容易得出 A 药疗效优于 B 药的错误结论。因为通常病人对味道可口的药依从性较好,加之病人和医生都有一种“新的就是先进的,好的、旧的就是落后的、差的”的心理行为,使得采用 A 药的病人较采用 B 药的病人更加遵从医嘱和治疗方案。采用 A 药和 B 药的二组在治疗效果(如治愈率)上的差别实际上部分或完全是由于二组病人对治疗的依从性的差别所引起的。

偏倚广泛地存在于临床流行病学研究的各个研究阶段,如研究设计、调查表格的制定和询问病人的选择、治疗的分配、治疗的过程、预后的观察等。另外,偏倚具有方向性,不能互相抵消,也不能通过增加样本含量或重复试验加以控制。控制和清除偏倚主要是通过严格的设计和运用恰当的统计分析方法,熟练掌握各种偏倚的特点、产生条件及表现形式等,对于在研究中最大限度地减少偏倚发生,取得可靠结果有极为重要的意义。

偏倚有许多种,按照其来源分为三大类,即选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚。

1. 选择偏倚(Selection bias)

选择偏倚是指由选择研究人群(Study population)的方式不当导致研究结果偏离了真实情况。选择偏倚主要来源于不严格的研究设计(如比较组选择不当,抽样方法不当等),病例失访或无应答,以及选择性存活等几方面。在病例对照研究中,当诊断方法或标准随暴露的程度而变化时,也会产生选择偏倚,这种偏差又称之为“检出偏倚”(Detection bias)也叫“非育偏倚”(Unmasking bias)。如在研究服用雌激素与子宫癌的关系时,由于服用雌激素易引起阴道出血,而阴道出血又是诊断子宫癌的标准之一,即诊断标准或过程与因素的暴露或暴露程度有关。此时服用雌激素的妇女中若发生子宫癌就会有更多的机会被检出,称为选择性检出(Selective surveillance)或诊断性检出(Diagnostic surveillance)。

Berkson 偏倚是临床流行病学研究中常见的一种选择偏差。它的产生是由于病例组的疾病和对照组的疾病在住院率(或就医率)上的不同而使得研究结果出现偏倚。对于 Berkson 偏倚,除了在选择对照组时注意其住院率是否与病例组一致外,还应注意以下几点:

①偏倚的程度随病人因暴露因素而入院的住院率(或就医率)的增加而增加。

②即使病例疾病、对照疾病和暴露疾病三者的住院率(或就医率)完全一致时,也仍然会有选择偏倚,其大小随对照疾病的人群患病率增加而增加。不过要注意,此时的选择偏倚比起二组入院率不同的情况下要小得多。

③如果病例组入院率大于对照组,偏倚会使疾病与因素的联系减弱(称为负偏倚);而当病例组入院率小于对照组时,偏倚会使疾病与因素的联系夸大(称为正偏倚)。

④当病人不会因所要研究的暴露因素(或危险因素)而入院或就医时,尽管病例组和对照组的因病住院率(或就医率)不同,仍不会发生 Berkson 偏倚。如吸烟,就属于此类暴露因素。

由于临床研究常常以住院的病人作为研究对象。而不同种类的疾病,患者的就医率和住院率都会因人们对该病的重视程度、医院的特色和收住院政策的不同而有很大不同。因此,在临床病例对照研究中注意防止 Berkson 偏倚尤为重要。

2. 信息偏倚(Information bias)

信息偏倚是指在收集信息阶段,包括对研究结局的判断(如对疾病的诊断)和对所研究的暴露因素的调查和测量中发生系统性偏差或不准确而导致研究结果偏离了真实情况。发生信息偏倚的直接后果是造成研究对象在结局的判断(如是否得病)或暴露因素按水平划分(如有无,或高中

低)上发生错分(Misclassification),从而影响研究结论。因此,信息偏倚又常称为错分偏倚(Misclassification bias)。信息偏倚主要来源于测量不准确、诊断标准不正确、资料发生缺失或不够精确等不足。出现选择性检出也是随访研究中发生信息偏倚的一个重要来源。但如前所述,在病例对照研究中,它则引起选择偏倚。常见的信息偏倚有如下几种:

①不应答偏倚(Non-response bias)是指在研究中由于部分研究对象拒绝参加而引起的偏倚。不应答者是指计划中应予调查却没有得到调查的研究对象。不应答的原因是多种多样的,其是否引起偏倚,主要取决于不应答的原因是否与所研究的因素或疾病有关,这一点常常通过衡量不应答者与应答者在暴露因素或疾病相关因素的特征是否相同而实现。对敏感问题的调查常引起不应答,如在重男轻女的地区调查女婴死亡的原因时。

②失访偏倚(Lost-to-followup bias)。随访研究是临床上常用的一种研究方法。如为了观察溶栓疗法对急性心肌梗塞的长期疗效时,对进行过溶栓治疗的病人进行随访了解死亡率情况。失访偏倚是一种类似于不应答偏倚的信息偏倚。指在随访研究中由于部分随访对象失访而引起的偏倚。失访是否造成偏倚主要取决于失访者与非失访者在暴露因素及疾病相关因素等方面是否不同。

③回忆偏倚(Recalling bias)是指由于被询问者的记忆失真、不完整、遗忘等造成所得信息偏离原事实。主要产生于回顾性研究中。偏倚的程度与被调查事件发生距今的时间长短、被调查事件的重要性、被调查的职业等特征、以及询问技术等有关。如 Stolley 等人研究发现,仅有 9% 的自费病人记错了使用过的新药名称,而在享受福利和医疗保险的人中,这一百分比高达 23%。

除了上述三种信息偏倚外,常见的信息偏倚还有说谎偏倚和诱导偏倚。前者是由于被调查者为了某种特殊的目的故意掩盖或夸大事实而使收集到的资料偏离事实,如在征兵体检中隐瞒疾病史,在职业病体检中夸大疾病史。后者是由于调查的询问技术不当,或为获取阴性结论而去诱导病人做出所期望的回答。

通过对以上几种常见信息偏倚的分析,可见信息偏倚可以由客观的因素也可由主观的因素而造成。在研究中减少和控制信息偏倚的手段和方法也是多途径的,对于主观因素引起的偏倚如诱导偏倚,必需加强医德教育,提高调查人员的责任心和科学态度才能预防和减少其发生。对于客观因素引起的偏倚,如诊断方法不准确,了解诊断方法或测量仪器的灵敏性和特异性,可使得信息偏倚在资料分析阶段得到正确的估计和校正。由于信息偏倚来源的复杂和多样,研究中采用标准化的调查方法和调查表,以及调查员和技术员对标准化询问方法和测量过程的培训和掌握,选择正确的诊断标准等对于减少信息偏倚具有重要意义。

3. 混杂偏倚(Confounding bias)

混杂偏倚是指当研究某因素与疾病的联系时,由于其它因素的影响,使得联系的程度与客观事实不符。这种引起混杂偏倚的因素称为混杂因素(Confounding factor 或 confounder)。混杂因素成立的条件有三:

- ①一定是所研究疾病的影响因素。
- ②一定与所研究因素之间存在统计学联系。
- ③一定不是所研究因素与所研究疾病因果关系链中的中间环节。

一个因素必需同时具备此三个条件才能成为混杂因子。因而,混杂偏倚仅出于多病因疾病的病因研究或结局受多种因素影响的干预试验。如临床试验,其目的主要是评价某种治疗的临床疗效,但由于用于评价其效果的结局(Outcome)如死亡、并发症的发生等,常常受到各种不同因素的影响(如医生水平、护理条件、医院的设备等),所以在进行临床试验时,注意控制和排除混杂偏倚对研究结论真实性的影响有重要的意义。

混杂偏倚与选择偏倚和信息偏倚的一个重要区别在于混杂偏倚一般可在分析资料阶段通过恰当的分析方法得到纠正或消除。当然纠正的前提是已知哪些因素是可能的混杂因素。如果对可能造成混杂偏倚的因素不知晓,或没有收集有关混杂因素的信息和资料,则不可能纠正这些隐匿的因素所致的混杂偏倚。

混杂因子主要有两类:一类是所研究因素之外的其它已知或未知的病因因素,另一类是与结局产生相关的人口特征指标,如年龄、性别、种族、职业、文化水平等。因此,判断是否存在混杂偏倚及哪种因素是可能的混杂因子主要依据研究人员的专业知识,特别是对已知的病因因素和危险因素与结局的联系大小、方向、形式及规律的掌握程度和对研究结局的人群分布特征的分解程度是帮助研究者控制已知的混杂偏倚及探索和揭示未知的混杂偏倚的重要依据。

虽然对混杂偏倚的纠正通常在分析阶段进行,但控制混杂偏倚在研究设计阶段就开始了。设计阶段采用的控制混杂的方法主要有限制、配对、随机化等。由于研究条件、疾病特征等因素的影响,不是所有的混杂因子都能在设计阶段得到控制,但设计时考虑到这些因素,并在研究中系统收集混杂因素的资料,才能使其引入的混杂偏倚在分析阶段得到纠正。分析阶段常用的纠正混杂偏倚的方法,主要有标准化、分层分析、多元分析、均值的调整等。有关上述方法的具体运用请参阅有关的流行病学和临床流行病学书籍。

4. 随机误差(Random error)

随机误差是指由于偶然的因素或机遇造成测量值或观察值(Observation)与真值(True value)之间的差异。随机测量误差是一种常见的随机误差。如当对同一份血清标本重复测定血清胆固醇时,尽管使用的是同一个仪器、同一份试剂并由同一个技术员进行操作,但仍不可能得到完全相同的测定值。这些测定值不可能等同于真值,而是在真值上下、围绕真值随机波动,因而也只能作为真值的估计值。

由于随机误差的影响,一组临床观察值很可能偏离真值。通常,临床观察值是从一组病人中或者说病人的一个样本中取得,而不可能观察和测量所有患该病的病人。即使所研究和观察的样本是无偏的,对这一个样本的观察和测量所得到的观察值也不可能与把所有该种病人都进行测量得到的总体值相同。但是,如果重复抽样,对多个无偏的样本进行相同的测量,就会发现这些样本值(观察值)是在围绕着总体值(真值)而变动。我们把这种仅仅是由于机遇造成的一个样本值与总体值之间的差异称作抽样误差。抽样误差的大小主要与抽样的方法和样本含量的大小有关。

我们大家都知道,如果将一个硬币在桌面竖起旋转 100 次,它落下时,不一定恰好 50 次国徽朝上。也许有 55 次国徽朝上。这样的结果同样会出现在临床观察或临床试验中。如对 A 药和 B 药的疗效进行评价。假设所有的偏倚已消除,同时假设两药的疗效实际上相同,治愈率均为 50%。但即便如此,仅仅由于机遇,一个小样本(如 20 例)的临床试验很容易得到 A 药治愈率为 70%而 B 药的治愈率为 30%的结果。

如前所述,偏倚都是有方向性的,要么使观察值均偏高,要么使观察值均偏低。与偏倚不同的是随机误差无方向性,它会使观察值偏高,同时也会使观察值偏低,且发生此二种情况的机率相同。因此,虽然第一个样本与观察值会偏离总体值,但许多无偏样本的观察值的平均值则会与总体值非常趋近,这是因为方向相反的误差可以相互抵消的原因。

由于不同的指标,不同的调查和测量方法,不同的抽样方法的随机误差大小均不同。那么在临床流行病学中,正确估计随机误差的大小对于客观地作出研究结论是非常重要的。统计学是估计和检验某一事件(或结果)由于机遇而出现的概率大小的有力工具,因此,了解和掌握统计学知识对于估计随机误差的大小、减小随机误差非常有帮助。